

München. 1960.

Vergleichende Untersuchungen über
die Wirkung gefäßabdichtender Pharmaka
auf die Blutkammerwasserschranke

Wittich Mintzel

Aus der Augenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Rohrschneider

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG GEFÄSSABDICHTENDER PHARMAKA
AUF DIE BLUTKAMMERWASSERSCHRANKE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wittich Mintzel

aus
Nürnberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. H. J. Kühle

Correferent: Prof. Dr. W. Rohrschneider

Dekan: Prof. Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung:

28. JUNI 1960

INHALT

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II. METHODEN ZUR PRÜFUNG GEFÄSSABDICHTENDER MITTEL	2
III. EIGENES METHODISCHES VORGEHEN	4
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	5
1. Das Normband	5
2. Der Verlauf der Fluoresceinausscheidung in das Kammerwasser bei der experimentellen Serumuveitis	7
3. Der Einfluß gefäßabdichtender Pharmaka auf die während der Serumuveitis gelockerte Blutkammerwasserschranke	14
a. Calcium	15
b. Heparin	21
c. Styptobion	26
d. Adrenoxyl	32
V. ABSCHLIESSENDE BESPRECHUNG DER EIGENEN VERSUCHS- ERGEBNISSE	38
VI. ZUSAMMENFASSUNG	41
VII. SCHRIFTTUM	42



I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Gefäßwände bilden eine funktionelle Schranke, die den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe regelt. Die Kapillaren der Iris und des Ciliarkörpers haben als Schranke zwischen Blut und Kammerwasser den Durchtritt von physiologischen Substanzen und Wirkstoffen aus dem strömenden Blut in das Augennere zu steuern. Da diese "Blutkammerwasserschranke" und ihre Funktion unter besonderen Versuchsbedingungen (intravenöse Farbstoffinjektion) der Beobachtung mit Hilfe der Spaltlampe leicht zugänglich ist, liegt nahe, deren pharmakologische Beeinflußbarkeit zur Beurteilung gefäßwirksamer Pharmaka heranzuziehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Fluoresceintestes nach Amsler und Huber versucht, in vergleichenden Untersuchungen die gefäßabdichtende Wirkung verschiedener Substanzen, denen ein permeabilitätsmindernder Effekt zugesprochen wird, quantitativ zu erfassen (Calcium, Heparin, Vitamin C+K+P (Styptobion "Merck") und der Adrenalinabkömmling Adrenoxyl). Da schrankenabdichtende Pharmaka bei Zuständen mit gesteigerter Gefäßdurchlässigkeit angewendet werden, erschien es angezeigt, diese Experimente nicht am gesunden Auge mit intakter Blutkammerwasserschranke, sondern an der infolge Entzündung vermehrt durchlässigen Blutkammerwasserschranke vorzunehmen. Als Entzündungsmodell diente hierbei die experimentelle Serumuveitis des Kaninchenauges.

II. METHODEN ZUR PRÜFUNG GEFÄSSABDICHTENDER MITTEL

Bevor auf die eigenen Untersuchungen und ihre Ergebnisse eingegangen wird, soll zunächst ein kurzer Überblick über die bisher üblichen Verfahren gegeben werden, die zur Beurteilung des Effektes gefäßabdichtender Mittel angewendet wurden.

Gewöhnlich prüft man diese Mittel in der Weise, daß man eine experimentelle Schrankendyshorie hervorruft, an der sich der Einfluß der Pharmaka gut beobachten läßt. Bei den ersten Versuchen in dieser Richtung bediente man sich des Entzündungsmodells der Senfölkongjunktivitis. Bringt man in den Bindehautsack eines Tieres einen Tropfen Senfölkong, so entsteht eine ödematöse Schwellung der Kongjunktiva, die als Indikator für die Gefäßdurchlässigkeit dienen kann. (Chiari und Januschke, Leo, v. Carnap und Hesse, Heubner und Grabe, Gross (1)). Der Grad der Gewebsschwellung als Ausdruck vermehrter Permeabilität kann durch Messung der Dicke des Oberlides einigermaßen quantitativ erfaßt werden (Küchle und Loeser).

Bei einem anderen, groben Verfahren wurden Hunde und Meerschweinchen mit Substanzen vergiftet, die ausgedehnte Pleuraergüsse hervorrufen, welche sich durch Pharmaka abschwächen oder verhindern ließen (Chiari und Januschke).

Als entzündungserregende Substanz wurde auch vielfach artfremdes Eiweiß verwendet. Intraperitoneale Eiweißinjektionen führen bei Ratten zu Ödemen an den Extremitäten, die sich ebenfalls zur Prüfung abdichtender Mittel eignen (Halpern). Die gleichen Ödeme entstehen durch Injektionen des Eiweißes in die Pfote oder Schnauze (Gross (1), Küchle und Wegener).

Eine andersartige Methode, die beim Menschen angewandt werden kann, haben Armentato und seine Mitarbeiter beschrieben. Man legt der Versuchsperson um den rechten Arm eine Staumanschette, die unter einem Druck von 400 mm Hg steht. Nach 30 Minuten entnimmt man aus beiden Armen je 3 - 5 ccm Blut und ermittelt den Eiweißgehalt des Plasmas und das Zellvolumen. Aus

diesen Daten läßt sich der Flüssigkeitsverlust berechnen, der ein Maß für die Permeabilität der Kapillaren ist.

Schließlich hat man als Indikator für das Ausmaß der Gefäßwandpermeabilität auch Farbstoffe herangezogen, unter denen zunächst Trypanblau eine besondere Rolle spielte. Durch Betupfen der Haut mit Chloroform entsteht eine lokale Entzündung. Vorher intravenös injiziertes Trypanblau färbt den entzündeten Bezirk je nach dem Grade der Permeabilitätsstörung verschieden stark an (Parrot). Eine Gefäßwandschädigung kann bei dieser Versuchsanordnung auch durch Aufsetzen einer Saugglocke hervorgerufen werden (Hepding).

Wesentlich exakter ist der erstmals von Ehrlich durchgeführte Fluoresceintest, durch dessen Weiterentwicklung es möglich geworden ist, die Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke quantitativ und zeitlich zu erfassen. Dieses von Amsler und Huber entwickelte Verfahren, das sowohl beim Versuchstier als auch beim Menschen angewandt werden kann, ist allen vorher benützten Methoden weit überlegen und wurde auch bei den eigenen Versuchen angewandt. Die Schrankenpermeabilitätsprüfung nach Amsler und Huber beruht auf folgendem Prinzip:

Dem Versuchstier wird eine bestimmte Menge von Fluoresceinnatrium intravenös injiziert. Nach kurzer Zeit gelangt der Farbstoff durch die Blutkammerwasserschranke in die vordere Augenkammer, was an einer Grünfärbung des Kammerwassers sichtbar wird. Man beobachtet dieses mit einer Spaltlampe, in deren Stromkreis ein Widerstand eingeschaltet ist, mit dessen Hilfe die Stromstärke und somit die Lichtintensität des Beobachtungsgerätes verändert werden kann. Die Stromstärke ist dabei proportional der Intensität des Lichtes und kann an einem eingeschalteten Ampèremeter abgelesen werden. Während der Beobachtung des grün gefärbten Kammerwassers wird nun die Lichtintensität durch Widerstandsvergrößerung so weit vermindert, bis eben die Grünfärbung der vorderen Augenkammer nicht mehr wahrgenommen werden kann. Dann wird die Stromstärke am Ampèremeter abgelesen. Sie ist ein relatives Maß für die Fluoresceinkonzentration im Kammerwasser und dieser indirekt proportional. Je stärker die Grünfärbung d.h. je größer die durch die Schranke gewanderte Menge Fluorescein, desto kleiner ist der Ampèremeterwert bei Verschwinden der Fluoreszenz.

III. EIGENES METHODISCHES VORGEHEN

Bei den eigenen Untersuchungen wurden den Versuchstieren (Kaninchen) 0,25 ccm 10 %iges Fluoresceinnatrium/kg in die Ohrvene injiziert und 1, 3, 5, 7, 10, 13, 16 und 20 Minuten später die Fluoresceinkonzentration im Kammerwasser bestimmt. Die Stromstärke wurde dabei nicht direkt in Ampère, sondern der Einfachheit halber in Teilstrichen des Ampèremeters abgelesen, wobei ein Teilstrich 0,2 Ampère entsprach. Zur Darstellung der Meßergebnisse wurden dann in einem Diagramm auf der Abszisse die Zeitpunkte nach der Fluoresceininjektion und auf der Ordinate die abgelesenen Teilstrichstellungen des Ampèremeters eingetragen. Auf diese Weise ergab sich für jedes untersuchte Auge eine Kurve, welche den Fluoresceingehalt des Kammerwassers von der ersten bis zur zwanzigsten Minute nach der Farbstoffinjektion darstellte.

Bei den Messungen wurde darauf geachtet, daß der Winkel zwischen Hornhautmikroskop und Spaltlampe immer 45 - 50 Grad betrug, außerdem wurde die Breite des Lichtspaltes konstant gehalten (0,5 mm) und das Lichtbündel stets möglichst senkrecht auf die Hornhaut des untersuchten Auges gerichtet. Auf diese Weise sollten methodische Fehler während des Meßvorganges möglichst vermieden werden.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Das Normband

Zunächst wurde bei allen 26 Kaninchen, die für die Versuche vorgesehen waren, der Verlauf der Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser der gesunden Augen untersucht, um auf diese Weise ein Bezugssystem, ein "Normband" zu erhalten. Hierzu wurden an beiden Augen je 2 Leerversuche (Fluoresceintests vor Versuchsbeginn) im Abstand von 4 - 7 Tagen durchgeführt. So ergaben sich 104 Ausscheidungskurven, deren Bereich (Normband) in Abbildung 1 wiedergegeben ist, und der als Beurteilungsbasis für die späteren Resultate während des Hauptversuches dienen wird. Einzelne besonders stark streuende Werte blieben dabei unberücksichtigt, weil sie im Hinblick auf die sonst beobachtete Einheitlichkeit der Meßergebnisse als Ablesungsfehler vor allem während der ersten Versuche zu gelten hatten.

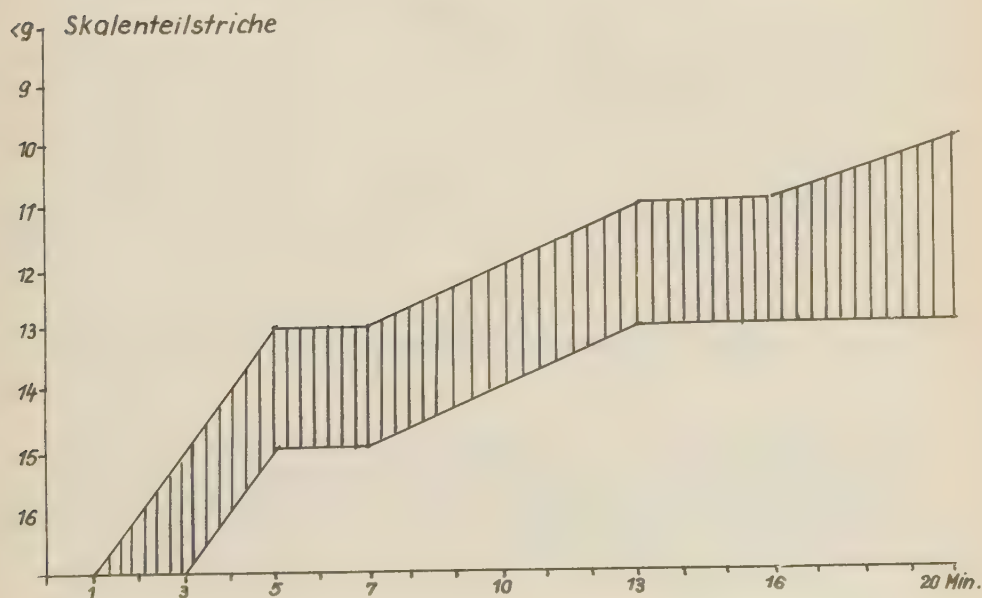


Abb. 1 Normbereich der Fluoresceinausscheidungskurven, ermittelt durch 104 Fluoresceintests in 52 gesunden Kaninchenaugen.

Das eigene Normband ist etwas schmaler als das von Kühle mit der gleichen Methode aufgestellte, deckt sich aber sonst in seinem Verlauf mit diesem weitgehend (Abb. 2)

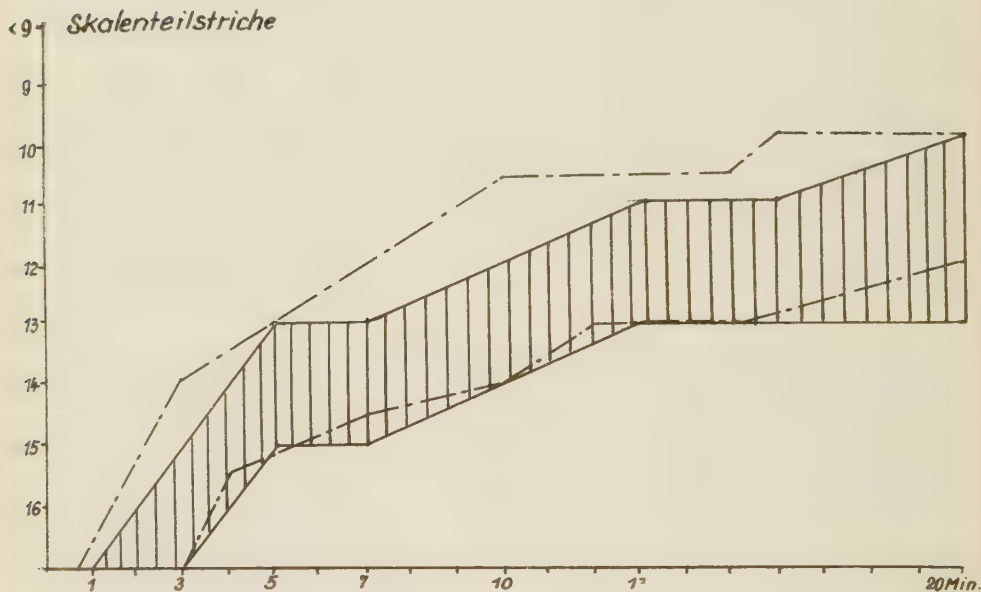


Abb. 2 Vergleich des eigenen Normbandes mit dem von Kühle ermittelten -.-.-.-.

Nach diesen Vorversuchen wurde zunächst ermittelt, wie sich die Fluoresceinausscheidung in das Kammerwasser im Verlauf einer experimentellen Serumeveitis bei Kaninchen verhält, denen keine gefäßabdichtenden Mittel verabfolgt wurden (Kontrolltiere).

2. Der Verlauf der Fluoresceinausscheidung in das Kammerwasser bei der experimentellen Serumuveitis

7 Tage nach dem zweiten Leerversuch wurden bei 6 Tieren (K59, K60, K65, K70, K275 und K280) aus dem rechten Auge durch Vorderkammerpunktion mit feinster Kanüle 0,05 ccm Kammerwasser entnommen und danach eine Menge von 0,02 ccm sterilen Pferdeserums (Equiserin "Behring") in den Glaskörper desselben Auges injiziert. Die linken Augen blieben unbehandelt (gesunde Kontrollaugen). Am 1., 6., 13., 17., 23. und 28. Tag nach der Seruminjektion wurde der Fluoresceintest an beiden Augen wiederholt und zugleich der an den Augen zu erhebende äußerliche Untersuchungsbefund protokollarisch festgehalten. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde dann aus den Einzelkurven der jeweiligen Testtage für alle rechten und linken Augen getrennt das arithmetische Mittel der Meßergebnisse errechnet. Die folgenden Abbildungen (3 - 8) geben die dabei erhaltenen Mittelwertskurven beider Augen wieder.

1. Tag, rechte Augen: Die Blutkammerwasserschranke von K59 und K280 ist deutlich gelockert. Die entsprechenden Ausscheidungskurven liegen über dem Normband. Die Kurve von K280 steigt dabei nicht steil an, sondern ist nur insgesamt nach oben verlagert. Die von K59 dagegen steigt rasch an und erreicht schon nach 10 Minuten die obere Grenze des Meßbereichs. Bei den übrigen Tieren ist die Schrankenlockerung noch nicht so deutlich, die Meßwerte liegen an der oberen Grenze des Normbandes oder nur wenig darüber. Die Mittelwertskurve liegt daher nur wenig oberhalb des Normbandes (Abb. 3). Die linken Augen sind reizfrei und ihre Fluoresceinausscheidungskurven verlaufen im Normbereich. Fast alle rechten Augen sind äußerlich leicht gereizt, das Kammerwasser zeigt eine hauchige Trübung (Tyndall +) bei unauffälliger Iris.

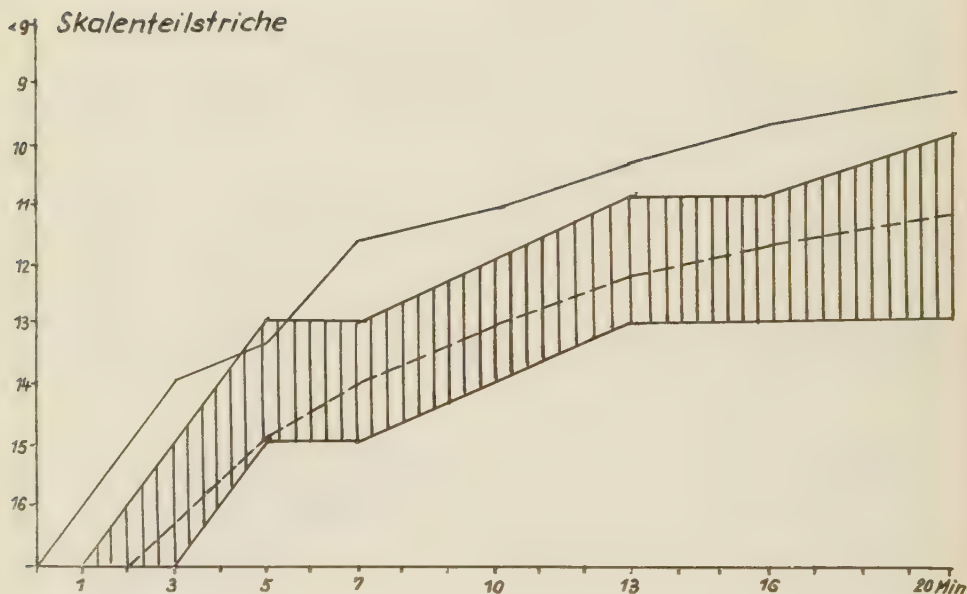


Abb. 3 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den unbehandelten Kontrolltieren am 1. Tag nach der Seruminjektion.

Rechte Augen ———, linke Augen - - - - . Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

4. Tag, rechte Augen: Die Schranke von K60 und K70 ist stark gelockert. Die Kurven steigen von der ersten Minute an steil nach oben. Bei K59 und K280 ist die Schrankenlockerung weniger eindrucksvoll. Bei K65 ist die Fluoresceinausscheidung kaum stärker als im Leerversuch, K275 wurde nicht untersucht. Die Mittelwertskurve liegt jetzt deutlich höher als am ersten Tag nach der Injektion (Abb. 4). Die der linken Augen verläuft weiterhin im Normband. Die rechten Augen sind gemischt gereizt mit deutlichem Tyndalleffekt im Kammerwasser, der bei K60 und K70 besonders stark ist. Zellen finden sich außer bei K70 nur vereinzelt.

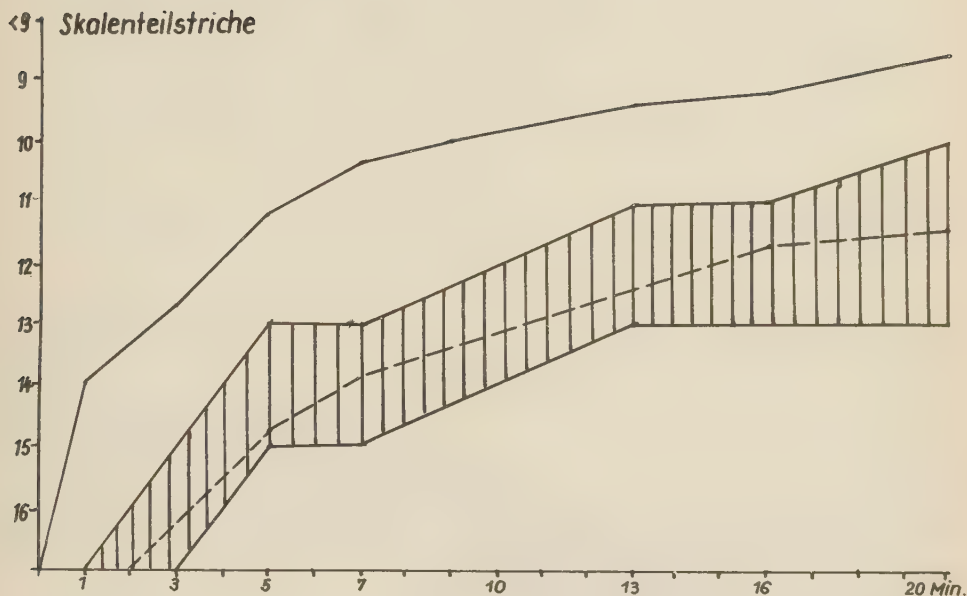


Abb. 4 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den unbehandelten Kontrolltieren am 6. Tag nach der Seruminjektion.

Rechte Augen ———, linke Augen - - - -. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

13. Tag, rechte Augen: Die Schranke ist bei allen Tieren stark gelockert. Die Kurven verlaufen steil nach oben. Bei K70 und K280 erreichen sie die obere Grenze des Meßbereichs bereits nach 5 Minuten, bei K59 nach 7, bei K60 und K65 nach 10 Minuten. Die Mittelwertskurve liegt dementsprechend noch höher als bei der Untersuchung am 6. Tag post inj. (Abb.5), die der linken Augen verläuft im Normbereich. Alle rechten Bulbi sind mäßig stark gereizt, das Kammerwasser zeigt eine stärkere Trübung (Tyndall ++-+++) und reichlich Zellen, besonders bei K70. Auf der Linsenvorderfläche von K70 finden sich Fibrinauflagerungen, bei K65 und bei K280 sind Fibrinschwa-

den in der Vorderkammer zu sehen. Die Iris dieser beiden Tiere ist hyperämisch, bei letzterem bestehen außerdem hintere Synechien und eine Chemosis conjunctivae. K275 wurde nicht getestet.

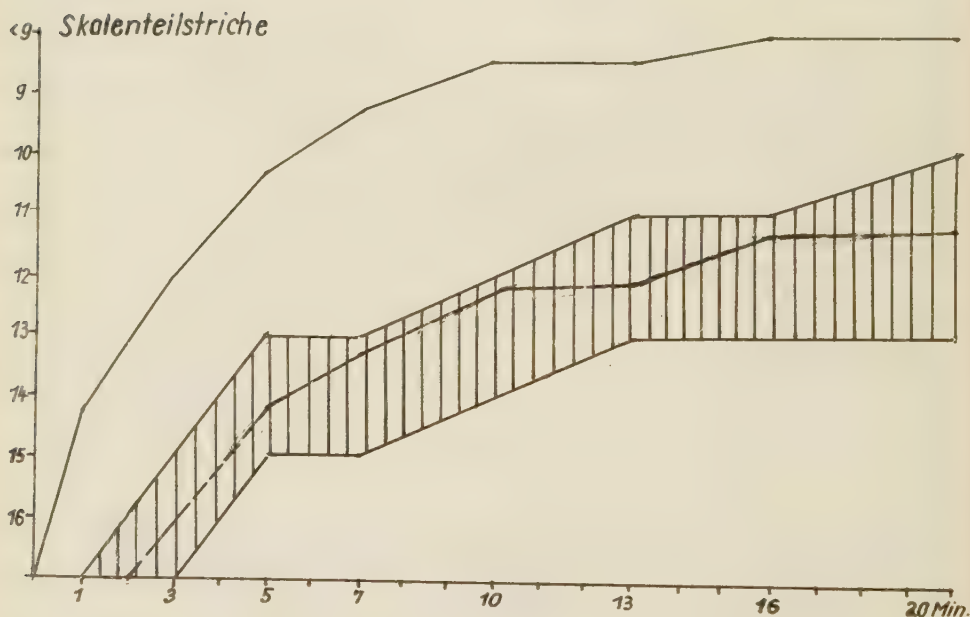


Abb. 5 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den unbehandelten Kontrolltieren am 13. Tag nach der Seruminjektion.
Rechte Augen ———, linke Augen - - - - . Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

17. Tag, rechte Augen: Die Fluoresceinausscheidung in das Kammerwasser ist ähnlich stark erhöht wie am 13. Tag. Die Kurve von K59 erreicht jetzt die Grenze des Meßbereichs nach 10 Minuten, die von K65 und K270 nach

7 Minuten. Die Mittelwertskurve liegt etwas oberhalb der vom 13. Tag nach der Seruminjektion (Abb. 6), die der linken Augen verläuft im Normbereich. Der rechte Bulbus von K65 ist im Vergleich zum 13. Tag etwas stärker gereizt, der von K70 geringer. Bei K65 hat sich der Tyndalleffekt verstärkt und die Zahl der Zellen erhöht. Eine Irishyperämie besteht bei allen Tieren außer bei K59. K60 hat zipfelige hintere Synechien.

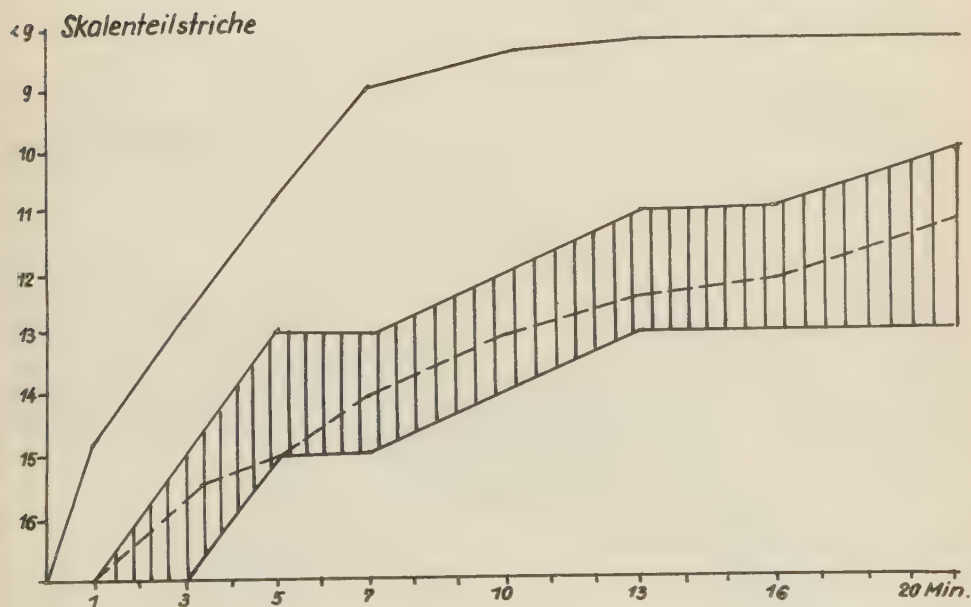


Abb. 6 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den unbehandelten Kontrolltieren am 17. Tag nach der Seruminjektion.
Rechte Augen ———, linke Augen - - - - . Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

23. Tag, rechte Augen: Nur noch die Schranke von K275 ist stark durchlässig. Bei den übrigen Tieren ist die Ausscheidung gegenüber dem 17. Tag geringer geworden, besonders bei K60. Die Mittelwertskurve hat sich etwas gesenkt (Abb. 7), die der linken Augen liegt im Normbereich. Die rechten Bulbi sind nur noch gering gereizt, das rechte Auge von K59 ist wieder reizfrei. Bei diesem Tier ist auch die Iritis wieder völlig abgeklungen. Bei den übrigen Tieren ist ein Tyndalleffekt nur noch angedeutet, Zellen finden sich nur noch vereinzelt. K275 hat jedoch noch dichte Fibrinklumpen in der Vorderkammer und zeigt eine zellige Betauung der Descemetmembran. Bei K65 finden wir einzelne hintere Synechien und Fibrinreste. Die Iris von K280 ist leicht hyperämisch und der Glaskörper schwach getrübt. K70 ist vor dem 23. Tag eingegangen.

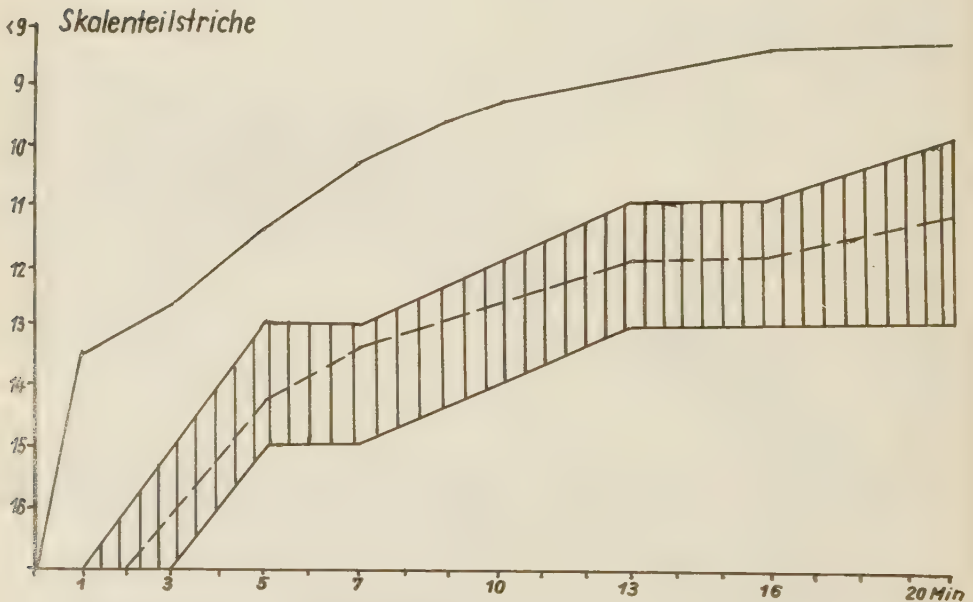


Abb. 7 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den unbehandelten Kontrolltieren am 23. Tag nach der Seruminjektion.
Rechte Augen —, linke Augen - - -. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

28. Tag, rechte Augen: Die Fluoresceinausscheidung von K59 und K280 ist noch ziemlich stark, die von K65 dagegen hat sich fast normalisiert. Die Kurve liegt bis zur 13. Minute im Normband. Bei K60 ist die Durchlässigkeit etwas stärker. Die Mittelwertskurve hat sich weiter gesenkt, erreicht aber noch nicht das Normband (Abb. 8). Die Kurven der linken Augen liegen weiterhin im Bereich der Vorversuchswerte. Die rechten Bulbi sind nicht mehr gereizt, die Iritiden abgeklungen. Der Glaskörper von K59 und K60 ist getrübt. K280 hat außer einer schlierigen Corpustrübung Fibrinauflagerungen auf Iris und Pupillarsaum und eine Trübung der hinteren Linsenrinde. K275 ist vor dem 28. Tag eingegangen.

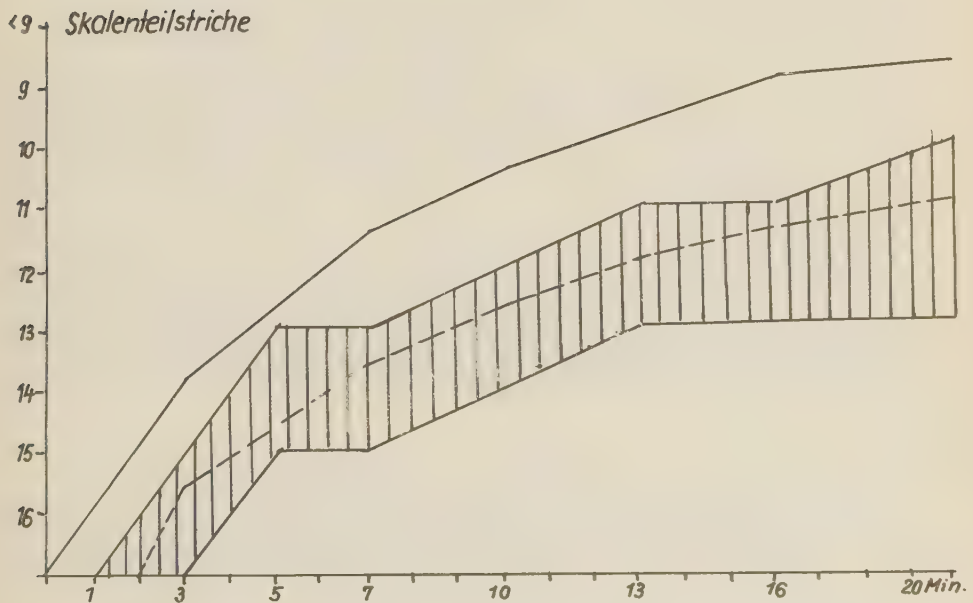


Abb. 8 Ergebnis des Fluoresceintestes bei unbehandelten Kontrolltieren am 28. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen ———, linke Augen - - -. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Zusammenfassung:

Die Abbildungen 3-8 geben ein deutliches Bild der Schrankenfunktionsänderung im Verlauf einer Serumuveitis. Die Ausscheidungskurven liegen oberhalb des Normbereiches, was mit einer Permeabilitätssteigerung der Blutkammerwasserschranke gleichbedeutend ist. Diese Schrankenlockerung ist am ersten Tag nach der Seruminjektion nur gering, nimmt während der ersten beiden Wochen (6. und 13. Tag) erheblich zu und erreicht ihr Maximum zu Beginn der 3. Woche (17. Tag). Dann geht die Durchlässigkeitssteigerung der Blutkammerwasserschranke langsam zurück (23. Tag), ist aber auch am Ende der 4. Woche noch nicht ganz abgeklungen. Die Fluoresceinausscheidungskurven liegen auch am 28. Tag teilweise noch oberhalb des Normbandbereiches.

Die Stärke der sichtbaren Entzündungsreaktion (fibrinöse Iritis) geht zeitlich dem Ausmaß der Schrankenlockerung etwa parallel. Bemerkenswert ist jedoch, daß am 28. Tag alle Augen äußerlich wieder völlig reizfrei sind, während die Schranke zu diesem Zeitpunkt bei einigen Tieren immer noch gelockert ist. Eine Durchlässigkeitssteigerung der Blutkammerwasserschranke läßt sich also mit Hilfe des Fluoresceintestes auch dann noch nachweisen, wenn dem klinischen Aspekt nach die entzündliche Reaktion des Auges wieder völlig abgeklungen ist.

An den unbehandelten linken Augen konnte zu keinem der Beobachtungszeitpunkte eine Steigerung der Schrankenfunktion gefunden werden. Die Fluoresceinausscheidungskurven liegen ausnahmslos im Normbandbereich. Eine sympathische Dyschorie ließ sich also im Verlauf der experimentellen Serumuveitis rechts am linken Auge bei keinem Tier nachweisen.

3. Der Einfluß gefäßabdichtender Pharmaka auf die während der Serumuveitis gelockerte Blutkammerwasserschranke

Während 6 Tiere nach Erzeugung einer Serumuveitis unbehandelt blieben, wurden an den übrigen 20 Kaninchen, bei denen diese Entzündung in gleicher Weise hervorgerufen worden war, verschiedene Mittel ausgetestet, denen eine gefäßabdichtende Wirkung zugesprochen wird. Dabei wurden 4 Wirkstoffe

an je 5 Tieren untersucht (a. Calcium, b. Heparin, c. Styptobion, d. Adrenoxyl). Die Behandlung mit den Testsubstanzen begann jeweils am Tage der Seruminjektion in das rechte Auge und wurde über den ganzen Zeitraum der Versuchsdauer fortgesetzt. An den Tagen des Fluoresceintestes wurde dieser stets 2 Stunden nach der Medikamentengabe vorgenommen.

a. Calcium

Calcium ist von den hier geprüften Substanzen die bekannteste für ihre gefäßabdichtende Wirkung. Chiari und Januschke konnten experimentelle Pleuraergüsse und Ödeme der Conjunctiva durch Calcium deutlich abschwächen. Leo, v. Carnap und Hesse hemmten die Senfölkconjunctivitis durch kombinierte Gaben von Calcium und Kieselsäure.

Huber (1) hat bei seinen Versuchen mit dem Fluoresceintest gefunden, daß intravenös verabreichtes Calcium die erhöhte Fluoresceinausscheidung bei der Iridocyclitis chronica vielfach senkt, jedoch nicht normalisiert. Das gesunde Kontrollauge blieb unbeeinflusst. In einer späteren Veröffentlichung beschreibt er (2) einen Effekt in 50 % der Fälle. Durch zusätzliche intramuskuläre Injektionen konnte Huber die Wirkung protrahieren und verstärken. Subkonjunktivale Injektionen waren dagegen wirkungslos, zuweilen führten sie sogar zu einer weiteren Schrankenlockerung. Auch Hofstetter setzte bei 50 % ihrer Patienten die vermehrte Schrankendurchlässigkeit durch Calcium herab. Kuchle und Wegener stellten beim experimentellen Ödem der Rattenpfote eine deutliche Wirkung des Calciums fest. Heite, Hinrichs und Remky konnten bei Versuchen mit 11 Kaninchen die durch Pilocarpin gelockerte Blutkammerwasserschranke von 4 Tieren abdichten.

Zur eigenen Untersuchung erhielten 5 Kaninchen (K55, K61, K66, K271 und K276) nach der Seruminjektion täglich je 1,0 ccm 10 %iges Calcium gluconicum/kg intramuskulär und wurden zu den gleichen Zeiten wie die Kontrolltiere zum Fluoresceintest herangezogen.

1. Tag, rechte Augen: Die Ausscheidungskurven von K61 und K276 beginnen im Normband, übersteigen es nach 5 bzw. 7 Minuten und erreichen nach 16 Minuten die obere Grenze des Meßbereiches. Die Kurve von K55 verläuft bis auf die letzten zwei Meßwerte im Normband. Das Verhalten die-

ser Tiere entspricht dem der Kontrollen. Die Kurven von K66 und K271 dagegen liegen ganz im Normband. Die Mittelwertskurve erhebt sich nur bei der 10. und 16. Minute ganz gering über das Normband, liegt also etwas unter dem der Mittelwerte in der Kontrollgruppe (Abb.9). Die Kurven der linken Augen liegen im Normbandbereich. Äußerlich sind die Bulbi reizfrei.

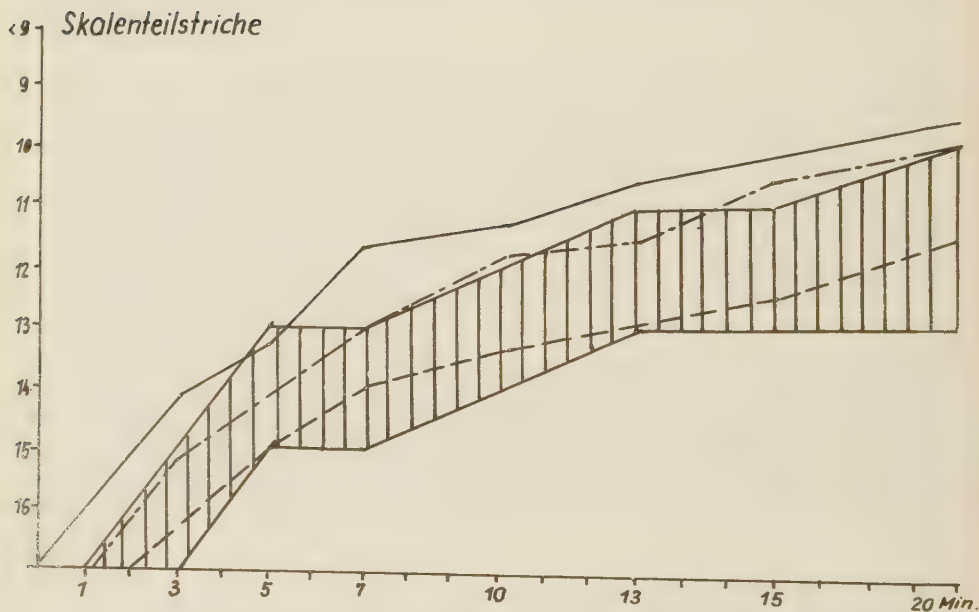


Abb. 9 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Calcium behandelten Tieren am 1. Tag nach der Seruminjektion.
 Rechte Augen ———, linke Augen - - - -; rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

6. Tag, rechte Augen: Die Ausscheidungskurven von K55 und K61 verlaufen ein wenig unter der Mittelwertskurve der Kontrolltiere. Die anderen drei Augen zeigen keine Schrankenlockerung, die Kurven liegen im Normbereich. An der Mittelwertskurve hat sich seit dem 1. Tag wenig geändert, während die der Kontrolltiere jetzt deutlich höher verläuft (Abb. 10). Die Calciumwirkung im Sinne einer Gefäßabdichtung ist hier also wesentlich eindrucksvoller als am 1. Tag der Serumuveitis. Die Kurven der linken Augen liegen im Normband. Die Bulbi von K55 und K61 sind leicht gereizt mit geringem Tyndalleffekt im Kammerwasser. Die übrigen sind reizfrei.

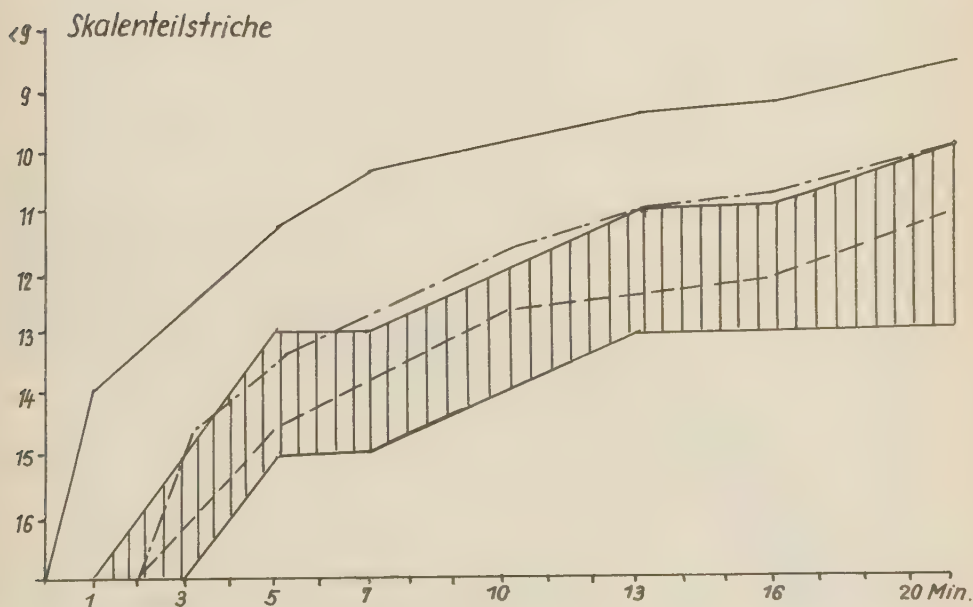


Abb. 10 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Calcium behandelten Tieren am 6. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . - , linke Augen - - - - , rechte Augen der Kontrolltiere ———, Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

13. Tag, rechte Augen: Bei K276 ist die Schranke extrem gelockert, Schon nach 3 Minuten übersteigt die Kurve den Meßbereich. Die Kurven von K55 und K271 liegen etwas tiefer als die Mittelwertskurve der Kontrolltiere. Die noch tiefer verlaufende Kurve von K61 und die völlig normale von K66 sprechen für eine Abdichtung. Die Mittelwertskurve liegt tiefer als die der Kontrolltiere (Abb. 11), die Calciumwirkung ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nur bei 2 Tieren deutlich. Die linken Augen zeigen normale Ausscheidung. Die rechten Augen sind mäßig gereizt mit Tyndalleffekt und Zellen im Kammerwasser. Die Iris von K55 und K276 ist hyperämisch und wie die von K271 zipfelig synechiert. Bei K271 ist die Linsenvorderfläche mit Fibrin beschlagen.

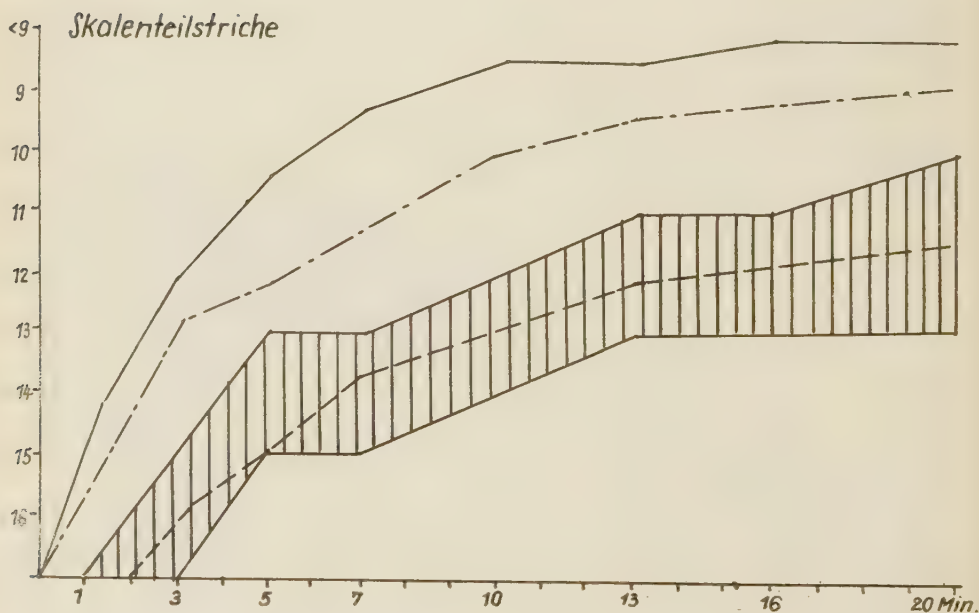


Abb. 11 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Calcium behandelten Tieren am 13. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . - , linke Augen - - - - , rechte Augen der Kontrolltiere - - - - . Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Am 17. und am 23. Tag ergibt sich ein ähnliches Bild wie am 13. Tag d.h. einzelne Kurven sprechen für einen Calciumeffekt, andere nicht. In der Mittelwertskurve kommt daher die abdichtende Wirkung des Calciums nicht klar zum Ausdruck. Die Kurven der linken Augen liegen auch hier im Normband.

28. Tag, rechte Augen: Bei K276 ist die Schranke noch stark gelockert. Die Kurven von K55, K61 und K66 beginnen im Normband. Die von K61 und K66 übersteigen dieses nur wenig, während die von K55 nach 16 Minuten die obere Meßgrenze erreicht. Die Ausscheidung bei K271 ist normal. Bei einzelnen Tieren hat Calcium hier gewirkt, die Mittelwertskurve wird aber dadurch nicht eindeutig gesenkt (Abb.12). Die linken Augen reagieren normal. Rechts hat nur noch K66 eine leichte Irisreizung, an den anderen Augen ist die Iritis abgeklungen. Die Glaskörper von K55, K61 und K276 sind mäßig getrübt, weiterhin bestehen hintere Synechien.

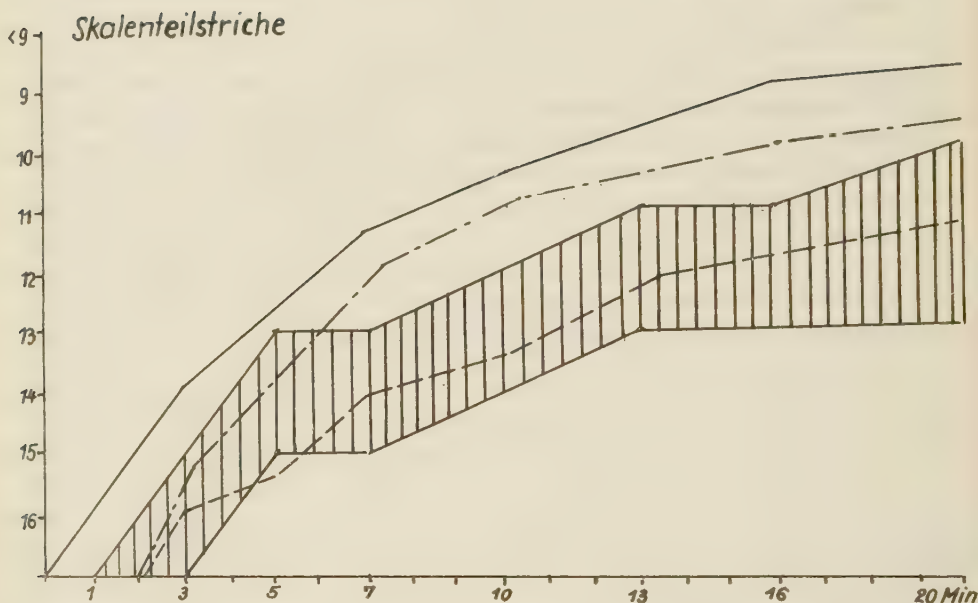


Abb. 12 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Calcium behandelten Tieren am 28. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - - - - linke Augen - · - · - , rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Die Calciumtherapie war, wie beschrieben, am 6. Tag besonders erfolgreich. Im Übrigen wurde nur bei einzelnen Tieren die Schranke nachhaltig bis zum 28. Tag abgedichtet. Diese Beobachtung bestätigt im Wesentlichen die bisherigen Erfahrungen. Huber (1,2) und Hofstetter berichten, daß etwa 50 % der Patienten auf Calcium ansprachen. Heute und Mitarbeiter konnten die Schranke bei 4 von 11 Kaninchen abdichten. Auf die unbehandelten linken Augen hatte Calcium keinen Einfluß. Auch Huber und Hofstetter fanden, daß die normale Permeabilität selbst durch hohe Calciummedikation nicht beeinflußt wird.

b. Heparin

Heparin hat neben seiner Wirkung als Antikoagulantium nach Bick und Wood auch einen entzündungshemmenden Effekt. Diese Autoren injizieren in die Vorderkammer von Kaninchenaugen 0,1 ccm Pferdeserum. 45 Minuten später spritzten sie den Tieren 10 mg Heparin/kg intravenös und 3 Stunden später 15 mg/kg subcutan. Die entstehenden Uveitis war wesentlich schwächer als ohne Heparinbehandlung. Einen noch besseren Erfolg erzielten Bick und Wood, indem sie dem Serum 0,04 mg Heparin beimischten. Die Uveitis war dann noch geringer und nach 24 Stunden fast vollständig abgeklungen. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das Kontrolltier ein Maximum der Reaktion. Damit erhebt sich die Frage, ob auch im Fluoresceinversuch am Modell der Serumuveitis eine Schrankenabdichtung durch Heparin nachzuweisen ist.

Bei der eigenen Untersuchung bekamen 5 Kaninchen (K56, K62, K67, K272 und K277) nach der Seruminjektion täglich je 2 ccm (= 10 mg) Heparin intramuskulär und wurden wie die Kontrolltiere getestet.

1. Tag, rechte Augen: Die Ausscheidungskurve von K277 berührt bei der 5. und 13. Minute das Normband und liegt im übrigen Verlauf einen Teilstrich über ihm. Die anderen Kurven sind normal. Hier zeigt sich deutlich ein Einfluß des Heparins, denn die Kurven der Kontrolltiere liegen deutlich höher (Abb. 13). Die Ausscheidung an den linken Augen ist normal. Äußerlich ist keine entzündliche Reaktion festzustellen.

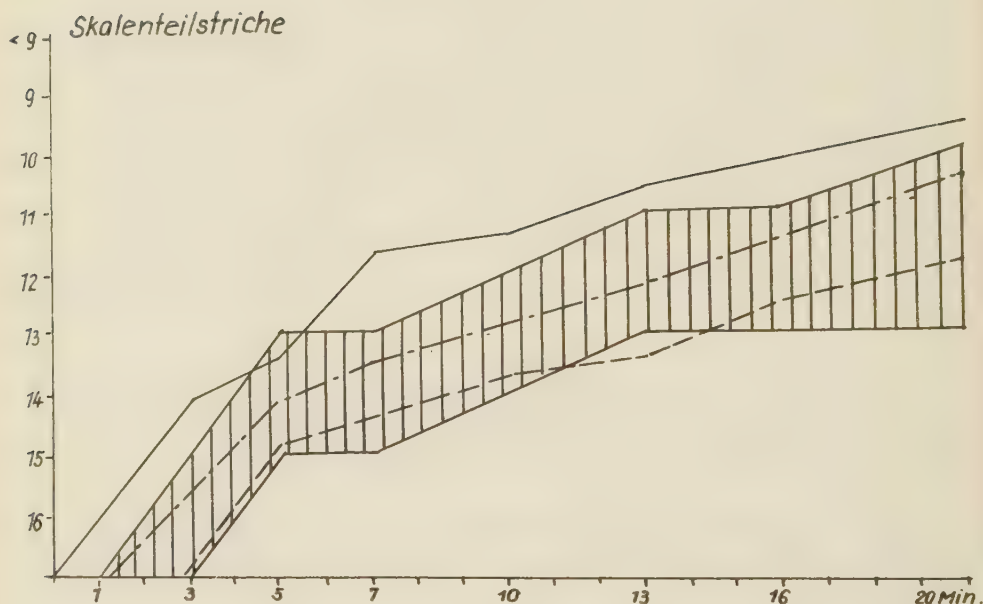


Abb. 13 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Heparin behandelten Tieren am 1. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen -.-.-.-, linke Augen - - - - -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

6. Tag, rechte Augen: Die stärkste Fluoresceinausscheidung zeigt K56. Die Kurve berührt das Normband bei der 5. und 10. Minute und liegt sonst einen Teilstrich über ihm. Die Kurve von K62 verläuft bis zur 13. Minute im Normband. K67 und K272 zeigen nur bei der 7. Minute eine kleine Normabweichung, K277 reagiert völlig normal. Heparin hat hier durchwegs schrankenabdichtend gewirkt. Die Mittelwertskurve übersteigt das Normband nur in einigen Punkten geringfügig (Abb. 14). Die Kurven der linken Augen liegen im Normband. Die rechten Augen von K272 und K277 sind äußerlich

reizfrei. Bei den übrigen besteht eine leichte Reizung mit angedeutetem Tyndalleffekt.

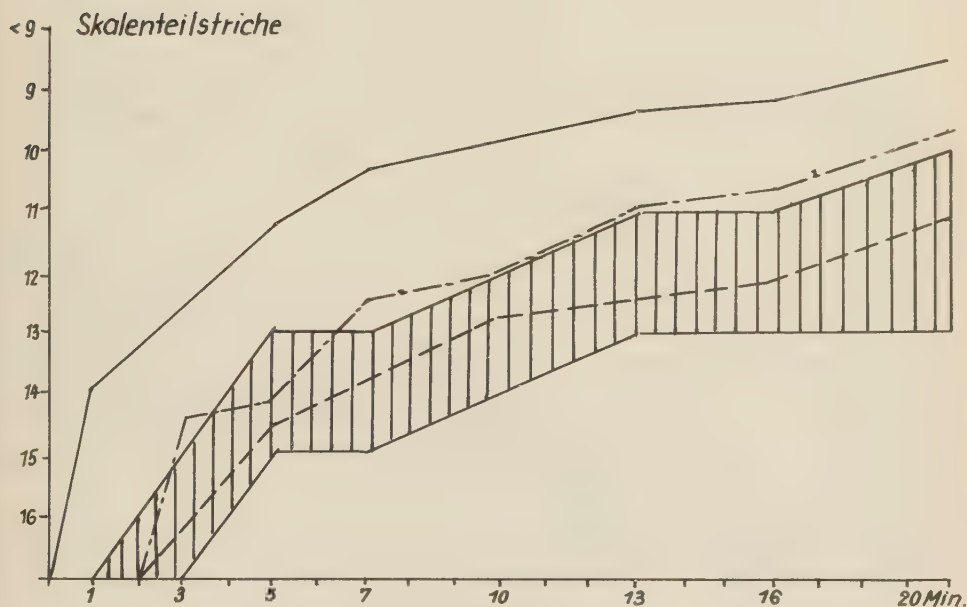


Abb. 14 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Heparin behandelten Tieren am 6. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - - -, linke Augen - . - . -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

13. Tag, rechte Augen: Die Kurven verlaufen etwa wie die der Kontrolltiere. Nur die von K272 liegt ein wenig tiefer. Die Mittelwertskurve fällt fast mit der der Kontrolltiere zusammen (Abb. 15). Heparin hat demnach zu diesem Zeitpunkt keine Wirkung mehr. Die Kurven der linken Augen liegen im Norm-

band. Die rechten Augen sind mäßig gereizt mit Tyndalleffekt und Zellen im Kammerwasser. Die Iris von K62, K67 und K277 ist zipfelig mit der Linse synechiert. Bei diesen Tieren finden sich Fibrinschlieren in der Kammer. Der Glaskörper von K62 ist leicht getrübt.

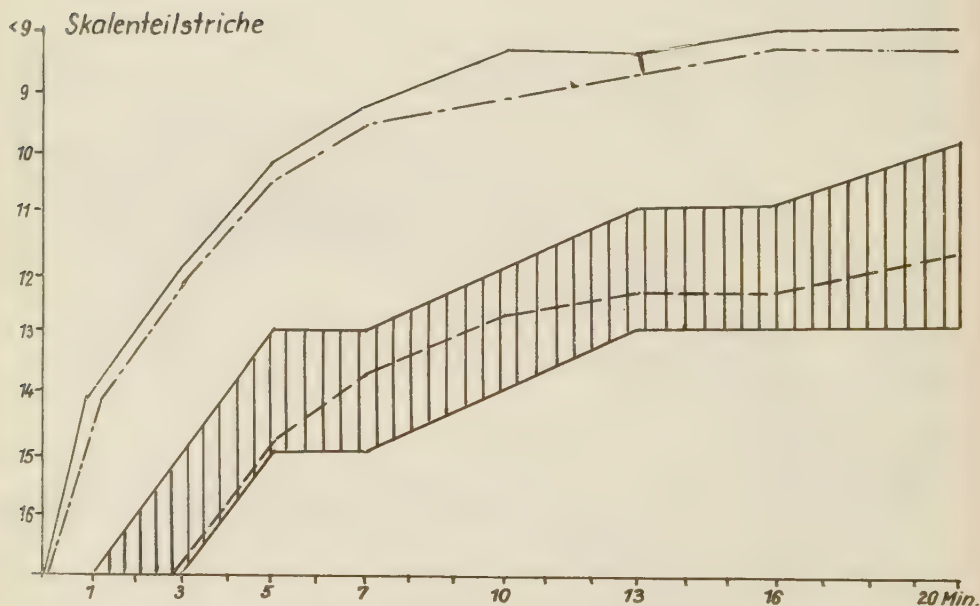


Abb. 15 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Heparin behandelten Tieren am 13. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . - , linke Augen - - - , rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Am 17. und 23. Tag zeigt sich wie am 13. Tag keine abdichtende Wirkung des Heparins. Die Kurven der linken Augen liegen auch hier im Normband.

28. Tag, rechte Augen: Die Blutkammerwasserschranke ist bei K56, K62 und K277 noch mittelstark gelockert, jedoch nicht mehr so stark wie an den Vortagen. Die Kurven erreichen die obere Grenze des Meßbereichs nach 13 bzw. 16 Minuten und ihr Verlauf entspricht etwa dem der Kontrollkurven. Die Kurve von K272 liegt im Ganzen etwas tiefer und berührt nach 5 und 13 Minuten das Normband. K67 hat ab der 10. Minute normale Fluoresceinausscheidung. Der Verlauf der Mittelwertskurve läßt auch jetzt keine Heparinwirkung mehr erkennen (Abb. 16). Die Kurven der linken Augen liegen im Normband. Die rechten Augen zeigen den Zustand nach einer abgeheilten Iritis mit Synechien, Fibrinauflagerungen auf die Linsenvorderfläche und bei K56 und K62 mäßiger Trübung des Glaskörpers.

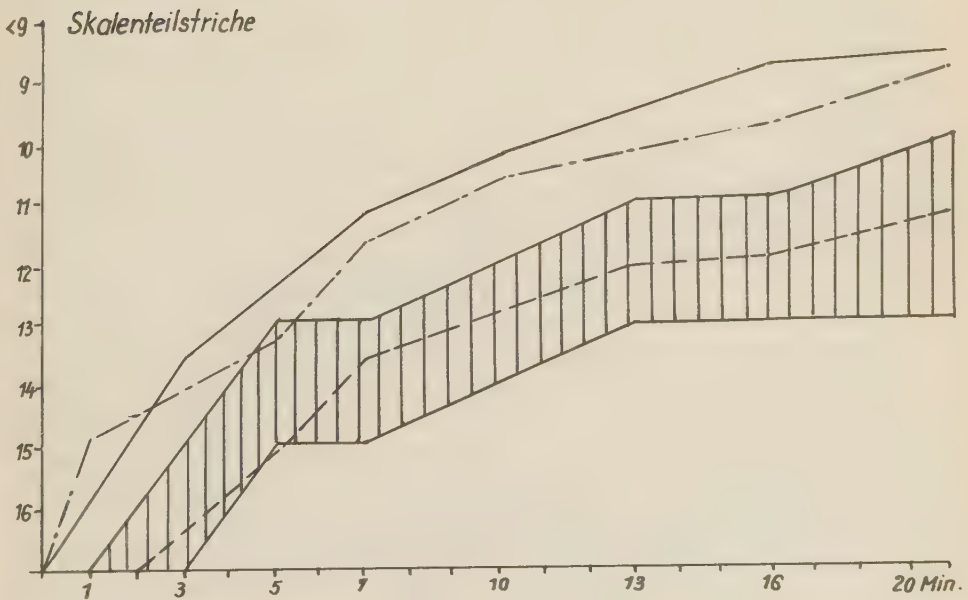


Abb. 16 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Heparin behandelten Tieren am 28. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - - -, linke Augen - . - . -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Nachdem Bick und Wood die Hemmung einer Uveitis durch Heparin festgestellt hatten, war auch anzunehmen, daß sich die Permeabilität der Blutkammerwasserschranke verringern läßt. Dies gelang eindeutig bis zum 6. Tag nach der Seruminjektion. Von da an war kein Heparineffekt mehr nachzuweisen; weder auf die Permeabilität noch auf die Dauer der entzündlichen Reaktion. Die normale Schrankendurchlässigkeit an den linken Augen ließ sich durch Heparin nicht beeinflussen.

c. Stytobion

Die Kombination von Vitamin C, Rutin und Vitamin K ist auf ihre schrankenabdichtende Wirkung bisher noch nicht untersucht worden, jedoch sind Arbeiten über die einzelnen Komponenten bekannt. Stocker konnte durch perorale Gaben von Rutin die Blutkammerwasserschranke bei Kaninchen abdichten. Physostigmininstillation in den Bindehautsack erhöhte die Permeabilität bei den Kontrolltieren wesentlich stärker als bei den behandelten. Halpern zeigte an Ratten, daß Ödeme, wie sie durch intraperitoneale Eiweißinjektionen hervorgerufen werden, unter dem Einfluß von Rutin völlig ausbleiben, während Gross (2) diese Ödeme nur abschwächen konnte. Hepding wies nach, daß die erhöhte Permeabilität der Hautkapillaren für Trypanblau durch Rutin deutlich herabgesetzt wird. Hager verhinderte eine Schädigung der Blutkammerwasserschranke durch Dicumarol und Tromevan mit großer Regelmäßigkeit, indem er die Kaninchen drei Tage lang mit Rutin vorbehandelte. Nach seinen Angaben setzt eine über Tage durchgeführte Rutinbehandlung vielleicht auch die normale Fluoresceinausscheidung herab. Durch wiederholte Injektionen von Vitamin K konnte Simonelli (1) die Blutkammerwasserschranke beim Menschen in 50 % der Fälle geringfügig abdichten. Nach Franta bewirken sowohl subconjunctivale als auch intravenöse Injektionen von l-Ascorbinsäure eine Beschleunigung des Fluoresceineintritts in die Vorderkammer. Auch bei Simonelli (2) steigerte Vitamin C die Schrankendurchlässigkeit für Fluorescein. Bei den eigenen Untersuchungen erhielten 5 Tiere (K57, K63, K68, K273 und K278) nach der Seruminjektion täglich 0,3 ccm Stytobion/kg intramuskulär und wurden wie die Kontrolltiere getestet.

1. Tag, rechte Augen: Die Kurve von K68 liegt etwas höher als die Kontrolltierkurven und erreicht nach 16 Minuten die obere Grenze des Meßbereichs. K278 zeigt anfänglich starke Fluoresceinausscheidung, nach der 5. Minute wird die

Kurve flacher. Die Kurve von K57 beginnt im Normband und schließt sich nach 16 Minuten der von K278 an. Bei K63 und K273 ist die Ausscheidung normal. Die Mittelwertskurve verläuft ähnlich wie die der Kontrolltiere (Abb. 17), es ist also zu diesem Zeitpunkt keine schrankenabdichtende Wirkung der Vitaminkombination nachzuweisen. Die Kurven der linken Augen liegen im Normband. Das rechte Auge von K68 ist stark gereizt und es entwickelt sich ein Glaskörperabzeß. Die Augen von K57 und K273 sind leicht gereizt mit geringer hauchiger Kammerwassertrübung (Tyndall +).

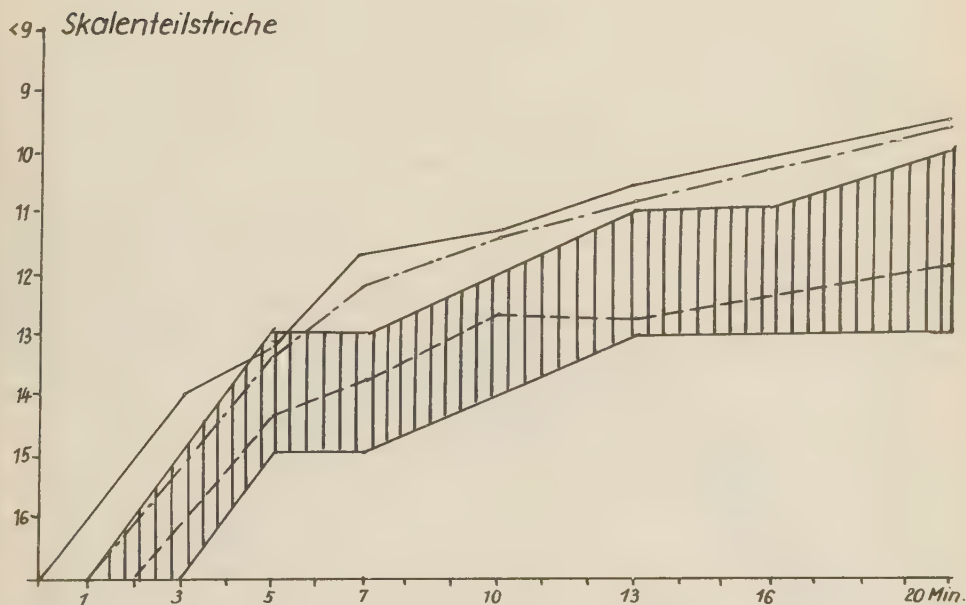


Abb. 17 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Styptobion behandelten Tieren am 1. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - -, linke Augen - . - ., rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

6. Tag, rechte Augen: K68 scheidet infolge einer Panophthalmie aus. Die Kurven von K57 und K63 beginnen im Normband und liegen später etwa einen Teilstrich unter der Mittelwertskurve der Kontrolltiere. Die Fluoresceinausscheidung von K273 und K278 ist normal. Die Mittelwertskurve zeigt zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Schrankenabdichtung durch Styptobion (Abb. 18). An den linken Augen ist die Schranke normal durchlässig. Die Augen von K57 und K63 sind äußerlich leicht gereizt mit geringem Tyndall-effekt im Kammerwasser. Die von K273 und K278 sind reizfrei.

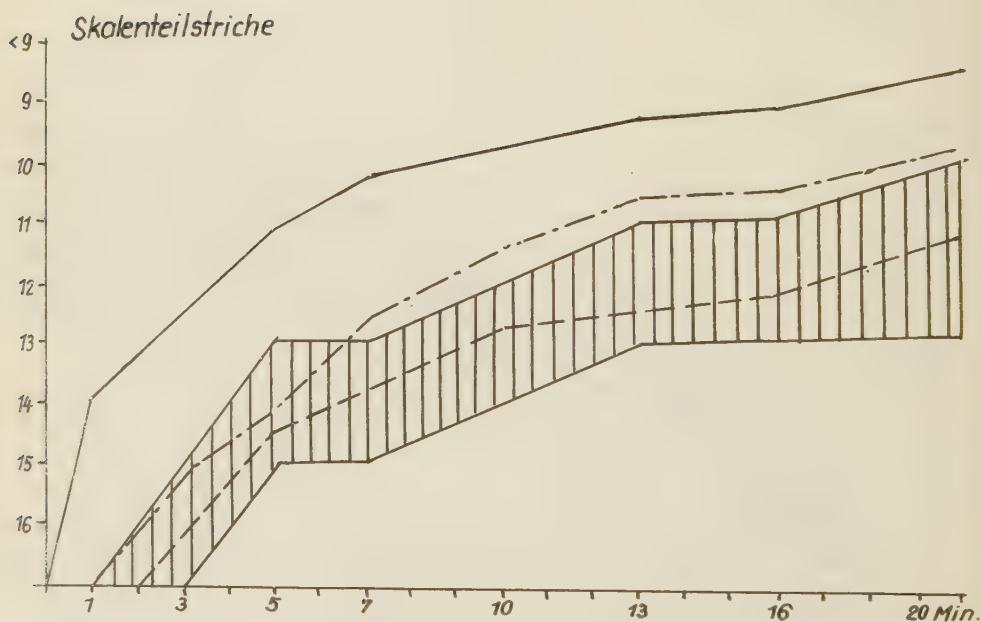


Abb. 18 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Styptobion behandelten Tieren am 6. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen -.-.-, linke Augen ---, rechte Augen der Kontrolltiere —. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

13. Tag, rechte Augen: Die Kurven von K63 und K278 steigen steil an und erreichen die obere Grenze des Meßbereichs nach 5 bzw. 7 Minuten. Die Kurve von K57 verläßt nach 5 Minuten das Normbad und hat ihren Höchstwert nach 10 Minuten. K273 zeigt anfänglich starke Fluoresceinausscheidung, der letzte Meßwert entspricht jedoch der Norm. Aus dem Verlauf der Mittelwertskurve läßt sich jetzt keinerlei Wirkung des Styptobion mehr ersehen (Abb. 19). Die Schranke der linken Augen blieb unbeeinflusst. Die rechten Bulbi sind mäßig gereizt mit Tyndalleffekt und Zellen im Kammerwasser und hinteren Synechien. Bei K278 ist die Iris hyperämisch. Der Glaskörper von K63 ist getrübt.

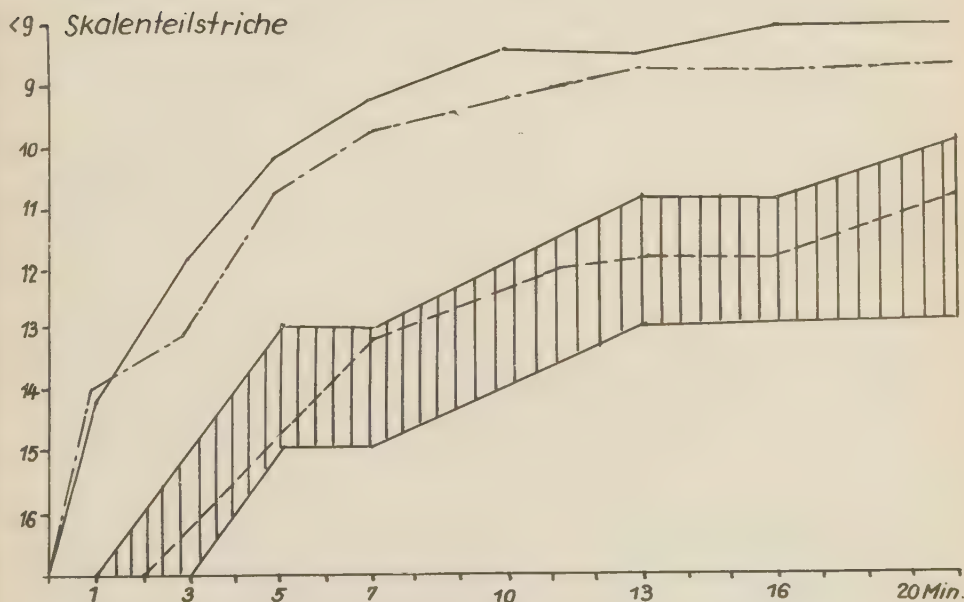


Abb. 19 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Styptobion behandelten Tieren am 13. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - · - ·, linke Augen - - -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Am 17. und am 23. Tag brachte die Untersuchung ähnliche Ergebnisse wie am 13. Tag, d.h. die Styptobionbehandlung war bei den rechten Augen ohne Erfolg und hatte auch keinen Einfluß auf die gesunden linken Augen.

28. Tag, rechte Augen: K278 zeigt noch starke Fluoresceinausscheidung, die Kurve liegt durchweg über der Mittelwertskurve der Kontrolltiere. Die Schranken von K57 und K273 sind etwa so durchlässig wie die der Kontrolltiere. Nur die Kurve von K63 verläuft tiefer, sie erhebt sich nur zwischen der 10. und 16. Minute über das Normband. Wie die Mittelwertskurve zeigt ist Styptobion an diesem Tag ebenfalls wirkungslos (Abb.20). Auf die gesunden linken Augen hat das Medikament keinen Einfluß. Die rechten Augen zeigen den Zustand nach einer abgeklungenen Iritis mit hinteren Synechien. In der Vorderkammer von K278 sind noch Zellen und Tyndalleffekt nachzuweisen sowie zarte hintere Rindentrübungen. Auf der Linsenvorderfläche finden sich hier wie auch bei K73 alte Fibrinauflagerungen. Der Glaskörper von K57 und K63 ist getrübt.

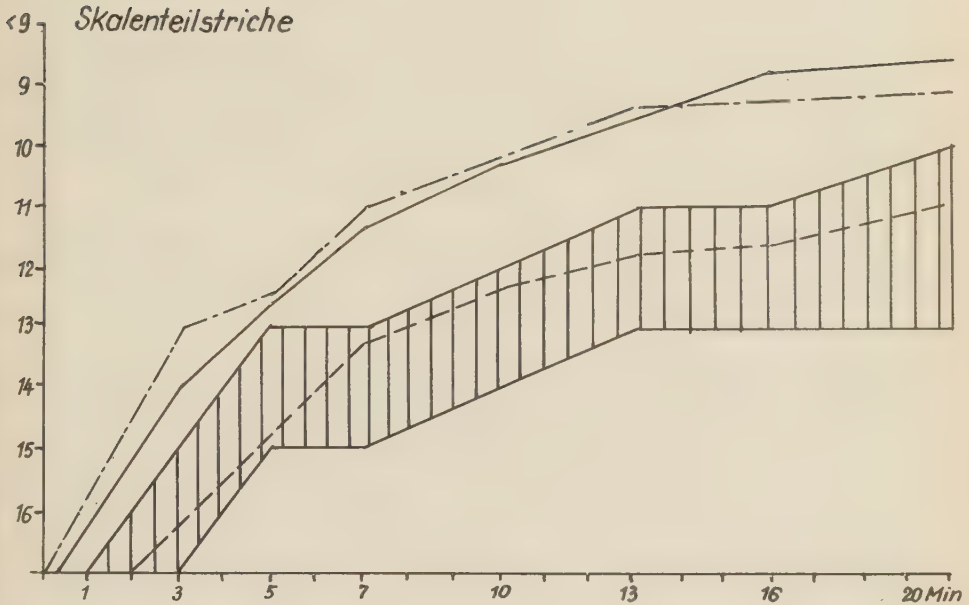


Abb. 20 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Styptobion behandelten Tieren am 28. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . , linke Augen - - - , rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Styptobion dichtete also die Blutkammerwasserschranke der Augen mit Serumuveitis nur am 6. Tag ab, da aber deutlich. An den übrigen Tagen ließ sich dagegen eine Wirkung dieser Vitaminkombination nicht nachweisen. Die normale Schrankenpermeabilität der gesunden Kontrollaugen wurde nicht verändert.

d. Adrenoxyl

Das Adrenochrom hat als Oxydationsprodukt des Adrenalins noch dessen Eigenschaft Gefäße abzudichten, wie Parrot berichtet. Von Adrenoxyl, einem stabilen Derivat des sehr instabilen Adrenochroms (Bracconier, Bihan und Baudet) könnte man die gleiche Wirkung erwarten. Nach den Angaben von Halpern jedoch ist Adrenoxyl selbst in der zehnfachen Menge der wirksamen Adrenalindosis völlig wirkungslos. Um über den etwaigen Wert dieser Substanz zu einem eigenen Urteil zu gelangen, wurde sie als vierter Wirkstoff in die Untersuchungen mit einbezogen.

Bei den eigenen Versuchen erhielten 5 Tiere (K58, K64, K69, K274 und K279) nach der Seruminjektion täglich 0,3 ccm Adrenoxyl/kg intramuskulär und wurden wie die Kontrolltiere getestet.

1. Tag, rechte Augen: Bis zur 5. Minute ist die Fluoresceinausscheidung bei K58 und K64 normal, nimmt dann aber stark zu, sodaß die Kurve von K64 die obere Grenze des Meßbereiches nach 10 Minuten, die von K58 nach 13 Minuten erreicht. Die Kurve von K279 ist flach und verläuft etwas über der Mittelwertkurve der Kontrolltiere. Die Kurve von K69 berührt bei der 5., 7. und 13. Minute das Normband, die übrigen Werte liegen einen Teilstrich höher. K274 zeigt normale Fluoresceinausscheidung. Die Mittelwertkurve zeigt keine Abdichtung der Blutkammerwasserschanke an (Abb. 21). Die Kurven der linken Augen liegen im Normband. Das rechte Auge von K274 ist äußerlich reizfrei. Die anderen sind leicht gereizt mit angedeutetem Tyndalleffekt. Bei K279 finden sich außerdem Fibrinausschwitzungen und eine Chemosis conjunctivae.

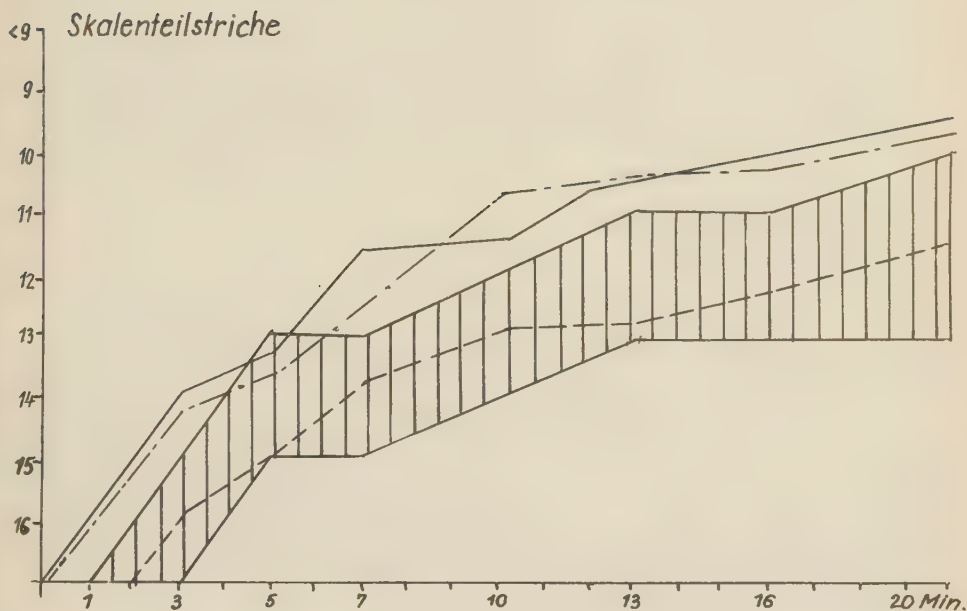


Abb. 21 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Adrenoxyl behandelten Tieren am 1. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - -, linke Augen - . - , rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

6. Tag, rechte Augen: Bei K69 und K279 ist die Fluoresceinausscheidung stark. Die Kurven steigen steil nach oben und erreichen die obere Meßgrenze nach 7 Minuten. Die Kurve von K64 ist flach und verläuft etwa wie die der Kontrolltiere. Bei K274 übersteigt die Kurve das Normband nur bei der 10. Minute, K58 zeigt normale Ausscheidung. Obwohl 2 Tiere anscheinend auf die Behandlung ansprechen liegt die Mittelwertskurve doch so nahe an der der Kontrolltiere, daß man wohl insgesamt nicht von einer Wirkung des Adrenoxyl sprechen kann (Abb. 22). Die Schranke der linken Augen blieb unbeeinflusst. Äußerlich ist das rechte Auge

von K274 immer noch reizfrei, während die anderen leicht gereizt sind. Bei K64 und K69 ist ein deutlicher Tyndalleffekt zu beobachten, bei den übrigen ist er nur angedeutet. Die Chemosis conjunctivae von K279 besteht unverändert.

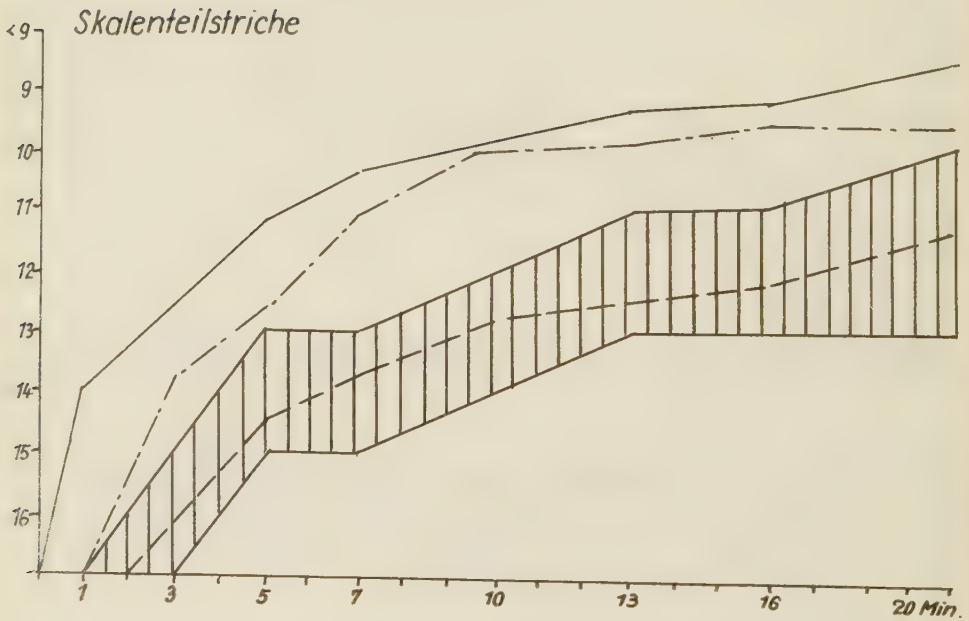


Abb. 22 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Adrenoxyl behandelten Tieren am 6. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . -, linke Augen - - -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

13. Tag, rechte Augen: Die Kurven von K64, K69, K274 und K279 steigen von der ersten Minute an steil nach oben, um zwischen der 3. und

7. Minute die obere Meßgrenze zu erreichen. K58 zeigt normale Ausscheidung. Aus dem Verlauf der Mittelwertskurve läßt sich auch hier kein Erfolg der Adrenoxyltherapie ersehen (Abb. 23), wenn auch ein Tier eine auffallend niedrigere Kurve aufweist. Die Schranke der linken Augen wurde nicht abgedichtet. Äußerlich sind die rechten Augen von K58 und K274 leicht gereizt mit Tyndalleffekt im Kammerwasser. Bei K64, K69, K274 und K279 finden sich reichlich Zellen und Fibrinschwaden in der Vorderkammer. Die Iris von K274 ist zipfelig synechiert. Die stark geschwollene Conjunctiva von K279 sondert eitriges Sekret ab, die Iris ist stark hyperämisch.

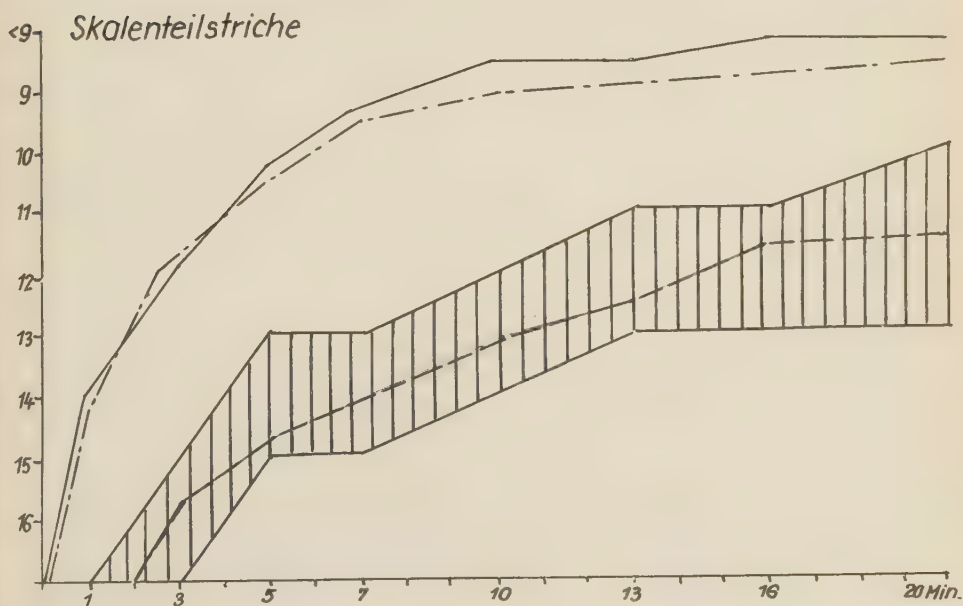


Abb. 23 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Adrenoxyl behandelten Tieren am 13. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - . - . -, linke Augen - - -, rechte Augen der Kontrolltiere ———. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Am 17. und am 23. Tag brachte die Untersuchung die gleichen Ergebnisse wie am 13. Tag. Nur die Kurve von K58 liegt am 17. Tag bemerkenswert tief. Im Ganzen ist Adrenoxyl wirkungslos. Die Kurven der linken Augen liegen im Normband.

28. Tag, rechte Augen: Die Schranke von K279 ist stark gelockert, die Kurve übersteigt den Meßbereich nach 5 Minuten. Ähnlich reagieren K58 und K59. Die Kurve von K64 beginnt im Normband, zeigt jedoch in ihrem weiteren Verlauf Kontrolltierwerte. Die Ausscheidungskurve von K274 verläuft knapp über dem Normband. Die Mittelwertskurve zeigt, daß Adrenoxyl auch am 28. Tag unwirksam war (Abb. 24). Die Kurven der linken Augen verlaufen im Normband. Der rechte Bulbus von K274 ist reizfrei, der von K279 ist noch leicht gereizt mit Tyndalleffekt und Zellen im Kammerwasser. Die hintere Linsenrinde und der Glaskörper sind getrübt. Bei allen Tieren bestehen alte Fibrinauflagerungen auf die Linse und hintere Synechien.

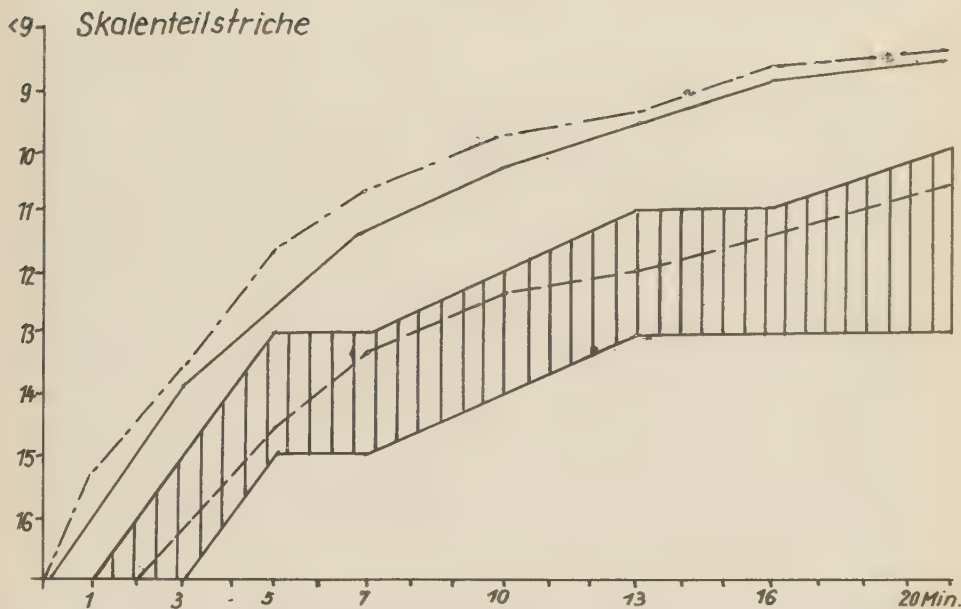


Abb. 24 Ergebnis des Fluoresceintestes bei den mit Adrenoxyl behandelten Tieren am 28. Tag nach der Seruminjektion. Rechte Augen - - -, linke Augen - . - , rechte Augen der Kontrolltiere —. Darstellung in Form von Mittelwertskurven.

Diese Beobachtungen bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse von Halpern; Adrenoxyl entfaltete keine gefäßabdichtende Wirkung. Nachdem dieser Stoff nach Prevost und seinen Mitarbeitern, Herve und Lecomte den Kapillarwiderstand erhöht und nach Derouaux durch sein Abbauprodukt Adrenochrom die Blutungszeit verkürzt, ist es bemerkenswert, daß Adrenoxyl dennoch offensichtlich keine gefäßabdichtende Wirkung zu besitzen scheint. Zumindest ließ sich eine solche bei der eigenen Versuchsanordnung nicht hinreichend nachweisen.

V. ABSCHLIESSENDE BESPRECHUNG DER EIGENEN VERSUCHSERGEBNISSE

Die Fluoresceintests vor der Seruminjektion in die rechten Augen sollten als Vorversuche die normalerweise vorhandene Farbstoffdurchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke erkennen lassen. Zu diesem Zweck wurde bei allen 26 Kaninchen der Versuchsreihe an beiden Augen je zweimal der Fluoresceintest vorgenommen. Auf diese Weise ergaben sich 104 Ausscheidungskurven. Die Streuung dieser Kurven ist so gering, daß individuelle Unterschiede sowie Schwankungen der Permeabilität bei einem Individuum an verschiedenen Untersuchungstagen nur in sehr geringem Maße zu bestehen scheinen (Huber (1)). Somit kann dieser Streubereich als Normband angesehen werden. Die Seruminjektion in den Glaskörper mit nachfolgender Uveitis bewirkte bei den Kontrolltieren eine deutlich gesteigerte Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke, die in einem höheren Verlauf der Kurven zum Ausdruck kam. Diese Methode erlaubt es demnach, zuverlässig die normale Schrankenpermeabilität von einer pathologisch erhöhten abzugrenzen (Huber (1)).

Die Lockerung der Blutkammerwasserschranke durch die experimentelle Uveitis war in ihrem Verlauf an den Kontrolltieren gut zu verfolgen. Sie nahm vom 1. Tag an rasch zu, um ihren Höhepunkt etwa am 17. Tag zu erreichen. Von da nahm sie langsam wieder ab, ohne sich bis zum 28. Tag zu normalisieren, obwohl hier dem klinischen Aspekt nach mit großer Regelmäßigkeit keine entzündlichen Veränderungen mehr nachzuweisen waren. An den unbehandelten linken Augen war die Fluoresceinausscheidung stets bis zum letzten Tag normal. Eine sympathische Dyshorie war also nicht eingetreten.

Der Einfluß der gefäßabdichtenden Pharmaka auf die geschädigte Schranke war bis zum 6. Tag am besten zu erkennen. Calcium zeigte bereits am 1. Tag einen gewissen abdichtenden Effekt, der dann am 6. Tag signifikant war. Von da ab wirkte es nur noch bei einzelnen Tieren nachhaltig bis zum 28. Tag. Die Heparintherapie war am 1. und 6. Tag sehr erfolgreich. An den übrigen Tagen ließ sich keinerlei Wirkung feststellen. Styptobion wirkte nur am 6. Tag schrankenabdichtend, zu anderen Zeitpunkten war es wirkungslos. Adrenoxyl dichtete nur am 13. und 17. Tag die Schranke bei einem von 5 Tie-

ren ab. Diesem Befund kann jedoch keine sonderliche Bedeutung zuerkannt werden, da es sich um eine Zufälligkeit gehandelt haben kann und weil aus einem Einzelfall keine verbindlichen Schlüsse gezogen werden dürfen. Sonst nämlich erwies sich Adrenoxyl stets als wirkungslos. Die Abbildung 25 veranschaulicht diese Ergebnisse.

	1. Tag	6. Tag	13. Tag	17. Tag	23. Tag	28. Tag
Calcium	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Heparin	+	+	-	-	-	-
Styptobion	-	+	-	-	-	-
Adrenoxyl	-	-	-	-	-	-

Abb. 25 Die Tabelle stellt die Wirksamkeit der geprüften Pharmaka an den einzelnen Untersuchungstagen dar.

Die normale Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke (gesunde linke Augen) wurde von keinem der Pharmaka beeinflusst. Eine intakte Schranke ist also offenbar für die Prüfung von Substanzen mit gefäßabdichtendem Effekt ungeeignet.

Die Seruminjektion in den Glaskörper führte zu einer eindrucksvollen und dauerhaften Schrankenlockerung, wie sie oben beschrieben ist. Das Modell der Serumuveitis erscheint demnach für derartige Untersuchungen durchaus geeignet, da sich an ihm mit Hilfe der Testmethode von Amsler und Huber die gefäßabdichtende Wirkung bestimmter Pharmaka mit hinreichender Sicherheit erkennen läßt.

Wenn sich auch Erfahrungen, die durch Tierexperimente gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse am Menschen übertragen lassen, so dürften doch die Ergebnisse dieser Versuche für die Klinik von Interesse sein. Die Wirkung des Calciums erwies sich hier wieder einmal; darüber

hinaus zeigte sich jedoch, daß die Kombination der Vitamine C, K und P sowie Heparin durchaus Gefäßmembranen abdichten können. Es ist deshalb empfehlenswert, diese Substanzen, die bisher in diesem Zusammenhang wenig bekannt sind, in weiteren Versuchen zu prüfen und ihre Wirkung durch neue Kombinationen vielleicht zu steigern.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der Methode von Amsler und Huber sollte durch 396 Fluoresceintests an den Augen von 26 Kaninchen der Einfluß von Calcium, Heparin, Stytobion und Adrenoxyl auf die Permeabilität der Blutkammerwasserschranke untersucht werden. Zunächst wurde an den gesunden Augen die normale Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser ermittelt und das "Normband" eingeführt. Sodann konnte eindrucksvoll die Lockerung der Blutkammerwasserschranke im Verlaufe einer Uveitis gezeigt werden, die sich durch Injektion von Pferdeserum in den Glaskörper jeweils eines Auges hervorrufen ließ. Dabei stellte sich an den unbehandelten Augen in keinem Fall eine sympathische Dyschorie ein. Die Untersuchung der abdichtenden Wirkung der Medikamente auf die Blutkammerwasserschranke ergab,

1. daß die normale Fluoresceinpermeabilität an den gesunden Augen durch keine der Substanzen beeinflussbar war,
2. daß Adrenoxyl auch auf die gelockerte Blutkammerwasserschranke keinen Einfluß hatte,
3. daß Calcium, Heparin und die Kombination der Vitamine C, K und P (Stytobion, Merck) in vielen Fällen die gelockerte Blutkammerwasserschranke eindeutig abdichteten.

Nachtrag

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit wurde eine Veröffentlichung von Nover, Bernaud und Elben bekannt, in der Versuche über die abdichtende Wirkung des Calciums auf die Blutkammerwasserschranke von Kaninchenaugen beschrieben sind. Die Autoren prüften die Permeabilität der Schranke ebenfalls nach der Methode von Amsler und Huber und fanden, daß die Calciumverbindung "Mosastil" (Bayer) bei intravenöser Gabe die normale Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke nicht veränderte, daß eine Sensibilisierung der Tiere durch wiederholte subcutane Injektionen von Serum zu ähnlichen Permeabilitätsstörungen führte, wie sie bei den eigenen Untersuchungen festgestellt wurden und daß diese erhöhte Durchlässigkeit durch Mosastil vermindert werden konnte. Im wesentlichen werden die eigenen Ergebnisse bestätigt.

VII. SCHRIFTTUM

- Amsler, M., Huber, A.: Methodik und erste klinische Ergebnisse einer Funktionsprüfung der Blutkammerwasserschanke. *Ophthalmologica* 111, 155 1946
- Armentato, L., Beutásáth, A., Béres, T., Ruzsnyák, St., Szent-Gyögyi, A.: Über den Einfluß von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren. Vitamin P. *Dtsch. med. Wschr.* 62, 1325 1936
- Bick, M.W., Wood, R.M.: Heparin and Uveitis. *Am. Journ. Opth.* 33, 1878 1950
- Braconier, F., le Bihan, H., Baudet, C.: L'Adrenochrome et ses dérivés. *Arch. int. pharmacodyn.* 69, 181 1943
- Chiari, R., Januschke, H.: Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze. *Arch. exper. Path.* 65, 120 1911
- Derouaux, G.: Etude expérimentale de l'action hémostatique de la monoxime et de la mono-semicarbazone de l'adrenochrome. *Arch. int. pharmacodyn.* 69, 142 1943
- Franta, J.: Der Einfluß der Ascorbinsäure (Vitamin C) auf die Durchlässigkeit der hämato-ocularen Barriere. *Ceskoslov. Ofthalm.* 3, 177 1937
- Gross, F. (1): Unspezifische Beeinflussung entzündlicher Reaktionen. *Schweiz. med. Wschr.* 80, 697 1950
- Gross, F. (2): Zur Auslösung und Beeinflussung der Ödembildung nach Injektion von Hühnereiweiß an der Ratte. *Arch. exper. path.* 211, 421 1950

- Hager, H.: Permeabilitätsprüfungen an der Blutkammerwasserschranke und ihre klinische Bedeutung. Klin. Mbl. Augenh. 120, 510 1952
- Halpern, B.: Action des substances modificatrices de la perméabilité capillaire et notamment du rutoside et de l'adrenaline sur l'oedème du rat provoqué par l'ovalbumine. Comp. rend. soc. Biol. 143, 825 1949
- Heite, H. J., Hinrichs, K., Remky, H.: Vergleichende Untersuchungen über die membranabdichtende Wirkung von Calcium und Strontium an der Blutkammerwasserschranke des Kaninchenauges. Klin. Wschr. 31, 333 1953
- Hepding, L.: Zur Wirkung des Rutins auf die Gefäßpermeabilität und -fragilität von normal ernährten und sensibilisierten Versuchstieren. Dtsch. med. Wschr. 74, 1575 1949
- Herve, A., Lecomte, J.: Action de la Semicarbazone de l'adrenochrome sur les Pétéchies provoquées par le rayonnement X. Arch. int. pharmacodyn. 79, 109 1949
- Heubner, W., Grabe, F.: Über die entzündungswidrige Wirkung des Kamillenöls. Arch. exper. Path. 171, 329 1933
- Hofstetter, M.: Die Wirkung von Calcium auf die Fluoresceinpermeabilität der Blutkammerwasserschranke. Schweiz. med. Wschr. 78, 462 1948
- Huber, A. (1): Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Fluoresceinpermeabilität der Blutkammerwasserschranke. Ophthalmologica 114, 217 1947

- Huber, A. (2): Die Wirkung der Calciumtherapie auf das Auge.
Ophthalmologica 116, 235 1948
- Küchle, H. -J., Loeser, A.: Zur Bestimmung der Reizwirkung entzündungserregender Substanzen auf die Schleimhaut.
Zschr. exp. Med 117, 369, 1951
- Küchle, H. -J., Wegener, H.: Quantitative Untersuchungen über die Wirksamkeit und Wirkungsstärke entzündungshemmender Substanzen.
Zschr. exp. Med. 118, 136 1952
- Leo, H., v. Carnap, H., Hesse, W.: Über die entzündungswidrige Wirkung der Kieselsäure und ihre Beeinflussung durch Calcium.
Arch. exp. Path. 96, 133 1922
- Parrot, J. -L.: Diminution de la perméabilité des capillaires sous l'influence de l'adrenochrome.
Compt. rend-soc. Biol. 143, 819 1949
- Prevost, H., Cotereau, H., Parrot, J. -L.: Elevation de la résistance capillaire sous l'influence du leucodérivé de l'iodadrenochrome et de la monosemicarbazone de l'adrenochrome.
Compt. rend. soc. Biol. 141, 1043 1947
- Simonelli, M.: Ricerche sulla permeabilità della barriera ematoftalmica. II. Influenza della somministrazione di vitamina C.
Giorn. ital. oftalm. 1, 326 1948
- Simonelli, M. (2): Ricerche sulla permeabilità della barriera ematoftalmica. VI. Influenza della somministrazione di vitamina K.
Giorn. ital. 2, 329 1949
- Stocker, F.W.: Clinical experiments with new ways of influencing the intraocular tension. II. Use of rutin to enhance the tension-reducing effect of miotics by reducing the permeability of the blood-aqueous barrier.
Arch. of Ophthalm. 41, 429 1949

Nover, A., Bernaud, G.,
Elben, A.:

Pharmakologische Beeinflussung der experimen-
tell gelockerten Blutkammerwasserschranke.
Klin. Mbl. Augenhk. 134, 195 1959

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. H. J. Kühle für die Überlassung des Themas und die freundlichen Ratschläge herzlich danken. Außerdem danke ich Herrn Dr. R. Hartmann für die Hilfe, die er mir bei den Versuchen geleistet hat.

LEBENS LAUF

Am 28. Mai 1935 wurde ich, Wittich Mintzel, als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Mintzel und seiner Ehefrau Irmengard, geb. Hochstein, in Nürnberg geboren. Vom Herbst 1941 an besuchte ich die Volksschule in Nürnberg und Neubeuern am Inn. 1946 wurde ich am Humanistischen Gymnasium in Rosenheim aufgenommen. 1947 trat ich in das Neue Gymnasium in Nürnberg über, wo ich im Sommer 1954 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Universität München und bestand hier im Frühjahr 1957 das Physikum. Die ärztliche Prüfung legte ich im Frühjahr 1960 ab.

